



(51) МПК
C07D 513/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018124599, 14.12.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.12.2015

(43) Дата публикации заявки: 16.01.2020 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.07.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2015/065443 (14.12.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/105382 (22.06.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СЭНЬХВА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (TW)

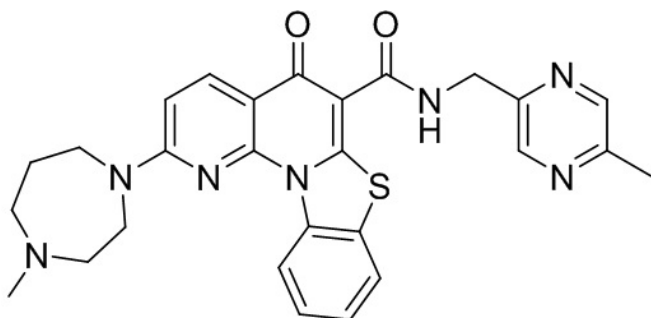
(72) Автор(ы):

РИКМАН Дэвид М. (US),
ЮЙ Ичинг Грейс (US),
ЛЮ Хшиоу-Тинг (US)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АНАЛОГОВ ХИНОЛОНА И ИХ СОЛЕЙ**

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма Соединения I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир и/или сольват.

2. Кристаллическая форма по п. 1, представляющая собой кристаллическую форму Соединения I.

3. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $7,730 \pm 0,3$, $22,050 \pm 0,3$ и $24,550 \pm 0,3$ градуса два-тета.

4. Кристаллическая форма по п. 3, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит пики при около $9,410 \pm 0,3$ и $27,700 \pm 0,3$ градуса два-тета.

5. Кристаллическая форма по п. 2 или 3, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит пики при около $17,950 \pm 0,3$ и $25,400 \pm 0,3$ градуса два-тета.
6. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-5, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков, выбранных из пиков при около $11,230 \pm 0,3$, $11,630 \pm 0,3$, $16,900 \pm 0,3$, $18,580 \pm 0,3$, $23,300 \pm 0,3$ и $26,700 \pm 0,3$ градуса два-тета.
7. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую три или более пиков, выбранных из группы, состоящей из $7,730 \pm 0,3$, $9,410 \pm 0,3$, $11,230 \pm 0,3$, $11,630 \pm 0,3$, $16,900 \pm 0,3$, $17,950 \pm 0,3$, $18,580 \pm 0,3$, $22,050 \pm 0,3$, $23,300 \pm 0,3$, $24,550 \pm 0,3$, $25,400 \pm 0,3$, $26,700 \pm 0,3$ и $27,700 \pm 0,3$ градуса два-тета.
8. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-7, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $215,41 \pm 2,0$ °С.
9. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-8, отличающаяся тем, что представляет собой полиморф А, демонстрирующий по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 1.
10. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-9, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 95% или более.
11. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 97% или более.
12. Кристаллическая форма по п. 11, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 99% или около 99,5%, или более.
13. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую пики при около $5,720 \pm 0,3$ градуса два-тета.
14. Кристаллическая форма по п. 2 или 13, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $246,47 \pm 2,0$ °С.
15. Кристаллическая форма по п. 13 или 14, отличающаяся тем, что представляет собой полиморф С, демонстрирующий по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 7.
16. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-15, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 95% или более.
17. Кристаллическая форма по п. 16, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 97% или более.
18. Кристаллическая форма по п. 17, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 99% или около 99,5%, или более.
19. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую пики при около $5,680 \pm 0,2$ градуса два-тета.
20. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит пики при около $12,200 \pm 0,2$, $12,600 \pm 0,3$, $25,360 \pm 0,3$ и $27,560 \pm 0,3$ градуса два-тета.
21. Кристаллическая форма по п. 2, 19 или 20, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую два или более пиков, выбранных из группы, состоящей из $5,680 \pm 0,2$, $12,200 \pm 0,2$, $12,600 \pm 0,3$, $25,360 \pm 0,3$ и $27,560 \pm 0,3$.
22. Кристаллическая форма по п. 2 или 19-21, отличающаяся тем, что демонстрирует

термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $231,99 \pm 2,0$ °С.

23. Кристаллическая форма по любому из пп. 19-22, отличающаяся тем, что представляет собой полиморф Е, демонстрирующий по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 11.

24. Кристаллическая форма по любому из пп. 19-23, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 95% или более.

25. Кристаллическая форма по п. 24, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 97% или более.

26. Кристаллическая форма по п. 25, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 99% или около 99,5% или более.

27. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, содержащую пики при около $5,000 \pm 0,3$ и $6,060 \pm 0,4$ градуса два-тета.

28. Кристаллическая форма по п. 2 или 27, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $222,11 \pm 2,0$ °С.

29. Кристаллическая форма по п. 27 или 28, отличающаяся тем, что представляет собой полиморф G, демонстрирующий по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 16.

30. Кристаллическая форма по любому из пп. 27-29, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 95% или более.

31. Кристаллическая форма по п. 30, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 97% или более.

32. Кристаллическая форма по п. 31, отличающаяся тем, что имеет чистоту около 99% или около 99,5% или более.

33. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль выбрана из группы, состоящей из: соли хлористоводородной кислоты, соли малеиновой кислоты, соли фумаровой кислоты, соли лимонной кислоты, соли яблочной кислоты, соли уксусной кислоты, соли серной кислоты, соли фосфорной кислоты, соли L-(+)-винной кислоты, соли D-глюкуроновой кислоты, соли бензойной кислоты, соли янтарной кислоты, соли этансульфоновой кислоты, соли метансульфоновой кислоты, соли п-толуолсульфоновой кислоты, соли малоновой кислоты, соли бензолсульфоновой кислоты и соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

34. Кристаллическая форма по п. 1 или 19, отличающаяся тем, что указанная соль выбрана из группы, состоящей из: соли хлористоводородной кислоты, соли малеиновой кислоты, соли фумаровой кислоты, соли лимонной кислоты и соли L-яблочной кислоты.

35. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму HCl соли Соединения I.

36. Кристаллическая форма по п. 35, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $4,660 \pm 0,3$ и $24,540 \pm 0,3$ градуса два-тета.

37. Кристаллическая форма по п. 36, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $19,260 \pm 0,4$, $20,160 \pm 0,4$, $24,920 \pm 0,3$ и $26,360 \pm 0,35$ градуса два-тета.

38. Кристаллическая форма по п. 35 или 36, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $13,980 \pm 0,4$, $14,540 \pm 0,3$, $25,380 \pm 0,3$ и $28,940 \pm 0,3$ градуса два-тета.

39. Кристаллическая форма по любому из пп. 35-38, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК),

имеющую значение характеристического пика при около $266,27 \pm 2,0$ °С.

40. Кристаллическая форма по любому из пп. 35-39, отличающаяся тем, что демонстрирует по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 21.

41. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму соли Соединения I с малеиновой кислотой.

42. Кристаллическая форма по п. 41, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $7,400 \pm 0,3$, $18,440 \pm 0,5$ и $26,500 \pm 0,4$ градуса два-тета.

43. Кристаллическая форма по п. 42, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $22,320 \pm 0,4$, $23,920 \pm 0,3$, $24,300 \pm 0,4$ и $25,240 \pm 0,7$ градуса два-тета.

44. Кристаллическая форма по п. 41 или 42, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $5,040 \pm 0,3$, $15,080 \pm 0,3$, $15,880 \pm 0,4$, $20,860 \pm 0,4$ и $28,540 \pm 0,3$ градуса два-тета.

45. Кристаллическая форма по любому из пп. 41-44, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $217,32 \pm 2,0$ °С.

46. Кристаллическая форма по любому из пп. 41-45, отличающаяся тем, что демонстрирует по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 26.

47. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму соли Соединения I с фумаровой кислотой.

48. Кристаллическая форма по п. 47, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $6,360 \pm 0,3$ и $24,800 \pm 0,3$ градуса два-тета.

49. Кристаллическая форма по п. 48, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $19,660 \pm 0,3$, $20,420 \pm 0,3$ и $26,860 \pm 0,3$ градуса два-тета.

50. Кристаллическая форма по п. 47 или 48, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $12,680 \pm 0,3$, $17,020 \pm 0,2$, $25,180 \pm 0,2$ и $28,280 \pm 0,3$ градуса два-тета.

51. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-50, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $222,40 \pm 2,0$ °С.

52. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-51, отличающаяся тем, что демонстрирует по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 31.

53. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму соли Соединения I с лимонной кислотой.

54. Кристаллическая форма по п. 53, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $4,900 \pm 0,3$, $25,380 \pm 0,3$ и $27,500 \pm 0,4$ градуса два-тета.

55. Кристаллическая форма по п. 54, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $15,360 \pm 0,3$, $18,100 \pm 0,3$, $19,300 \pm 0,3$ и $26,140 \pm 0,4$ градуса два-тета.

56. Кристаллическая форма по п. 53 или 54, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $17,400 \pm 0,3$, $18,680 \pm 0,4$, $24,040 \pm 0,4$ и $26,740 \pm 0,3$ градуса два-тета.

57. Кристаллическая форма по любому из пп. 53-56, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $196,86 \pm 2,0$ °C.
58. Кристаллическая форма по любому из пп. 53-57, отличающаяся тем, что демонстрирует по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 36.
59. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму соли Соединения I с L-яблочной кислотой.
60. Кристаллическая форма по п. 59, отличающаяся тем, что демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащую пики при около $6,580 \pm 0,2$, $6,780 \pm 0,3$ и $25,560 \pm 0,4$ градуса два-тета.
61. Кристаллическая форма по п. 60, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $19,560 \pm 0,4$, $23,660 \pm 0,4$, $26,060 \pm 0,7$ и $26,960 \pm 0,7$ градуса два-тета.
62. Кристаллическая форма по п. 59 или 60, отличающаяся тем, что указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифракции дополнительно содержит один или более пиков при около $8,800 \pm 0,3$, $11,800 \pm 0,3$, $18,600 \pm 0,3$, $24,460 \pm 0,5$ и $25,080 \pm 0,3$ градуса два-тета.
63. Кристаллическая форма по любому из пп. 59-62, отличающаяся тем, что демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую значение характеристического пика при около $209,67 \pm 2,0$ °C.
64. Кристаллическая форма по любому из пп. 59-63, отличающаяся тем, что демонстрирует по существу такую диаграмму рентгеновской порошковой дифракции, как на Фиг. 41.
65. Композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-64.
66. Композиция по п. 65, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.
67. Способ стабилизации G-квадруплексов (G4) у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-64.
68. Способ модулирования активности p53 у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-64.
69. Способ лечения или облегчения расстройства клеточной пролиферации у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 1-64.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что расстройство клеточной пролиферации представляет собой рак.
71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из: гематологического рака, рака толстой и прямой кишок, рака молочной железы, рака легких, рака печени, рака яичника, рака шейки матки, саркомы Юинга, рака поджелудочной железы, рака лимфатических узлов, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака головного мозга, рака головы и шеи, рака кожи, рака почек и рака сердца.
72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что указанный гематологический рак выбран из группы, состоящей из: лейкоза, лимфомы, миеломы и множественной миеломы.
73. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак с дефицитом репарации двухнитевых разрывов (DSB), зависящим от гомологичной рекомбинации (HR), или рак с дефицитом репарации DSB негомологичного соединения концов (NHEJ).

74. Способ по п. 70, отличающийся тем, что указанный рак включает раковые клетки, несущие дефекты в гене рака молочной железы 1 (BRCA1), гене рака молочной железы 2 (BRCA2) и/или других членах пути гомологичной рекомбинации.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют дефицит BRCA1 и/или BRCA2.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что указанные раковые клетки являются гомозиготными в отношении мутации BRCA1 и/или BRCA2.

77. Способ по п. 75, отличающийся тем, что указанные раковые клетки являются гетерозиготными в отношении мутации BRCA1 и/или BRCA2.

78. Способ по любому из пп. 69-74, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных терапевтических агентов и/или лучевой терапии.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что указанный один или более дополнительных терапевтических агентов являются противораковыми агентами или иммунотерапевтическими агентами.

80. Способ снижения или ингибирования клеточной пролиферации, включающий приведение в контакт клеток с терапевтически эффективным количеством кристаллической формы по любому из пп. 1-64.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанные клетки находятся в раковой клеточной линии или в раковом образовании у субъекта.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанная раковая клетка выбрана из группы, состоящей из: гематологического рака, рака толстой и прямой кишок, рака молочной железы, рака легких, рака печени, рака поджелудочной железы, рака лимфатических узлов, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака головного мозга, рака головы и шеи, рака кожи, рака яичника, рака шейки матки, саркомы Юинга, рака почек и рака сердца.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что указанная клетка гематологического рака выбрана из группы, состоящей из: лейкоза, лимфомы, миеломы и множественной миеломы.

84. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют дефекты репарации двухнитевых разрывов (DSB), зависящие от гомологичной рекомбинации (HR), или дефекты репарации DSB негомологичного соединения концов (NHEJ).

85. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный рак включает раковые клетки, несущие дефекты в гене рака молочной железы 1 (BRCA1), гене рака молочной железы 2 (BRCA2) и/или других членах пути гомологичной рекомбинации.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют дефицит BRCA1 и/или BRCA2.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что указанные раковые клетки являются гомозиготными в отношении мутации BRCA1 и/или BRCA2.

88. Способ по п. 86, отличающийся тем, что указанные раковые клетки являются гетерозиготными в отношении мутации BRCA1 и/или BRCA2.